

J3678 (SET)

D2

French patent application 2,751,541

Pierre Fabre Dermo Cosmetique S.A.

Dermocosmetic composition containing a cinchona alkaloid and a cosmetic treatment method for alopecia.

The present invention relates to a dermocosmetic composition characterised in that it contains a synergistic combination of caffeine and at least one alkaloid selected from quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine and their salts, together with dermatologically and/or cosmetically acceptable vehicles.

The invention also relates to a cosmetic treatment method for alopecia.

This invention relates to novel dermocosmetic compositions intended primarily for the cosmetic treatment of the scalp. More particularly, the invention relates to synergistic combinations that improve and enhance the sebum-regulating effect and the hair growth stimulating action of cinchona extracts.

The cinchonas have long been known for their medicinal properties, particularly red cinchona (*Cinchona succirubra*) which originates from equatorial regions and more particularly from South America.

Cinchona barks used in the form of powders, extracts, alcoholic tinctures or beverages have been widely described in many pharmacopoeias for their tonic, antipyretic, anti-infectious and anti-parasitic properties and their cicatrizing properties when used externally.

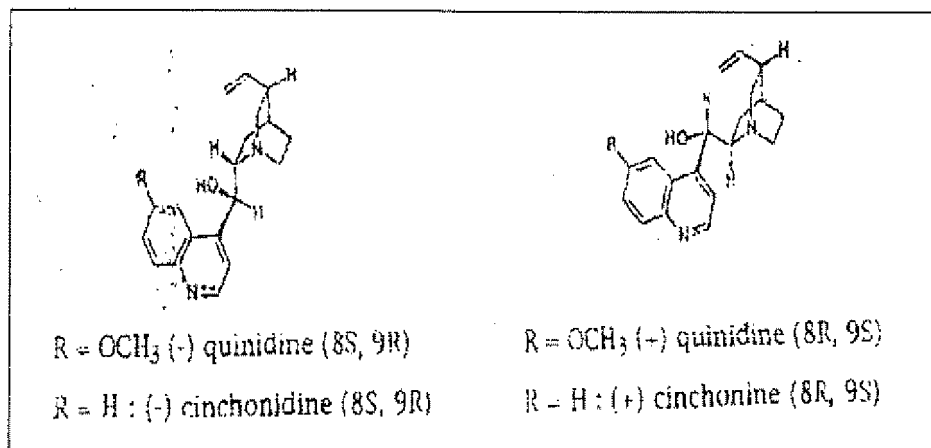
The main indications for their use are anaemia, febrile conditions such as malaria, certain infections and parasitoses.

They are best known for their antimalarial activity and are widely used in the treatment of tropical diseases.

These properties are due to the complexity of their composition and more particularly to specific alkaloids which are abundant in the bark, in which they are present at levels of up to 8%.

Apart from tannins, mineral salts and oils, cinchona bark contains as the principal alkaloids quinine, quinidine, quinovine, cinchonine and cinchonidine which are derivatives of quinoline.

However, quinine is the major alkaloid to which cinchona probably owes its basic properties (see Fig. 1)



The active principles of cinchona, whether in the form of the alkaloids (quinine hydrochloride) or as whole extracts, have long been known for treating certain conditions that affect the scalp. They are used direct for treating seborrhoea and hair loss, and so help make hair less fragile.

At present, cinchona in the form of the whole extract or a concentrated extract enriched with quinine is recognised to have two activities that are of particular interest for the treatment of scalp conditions, and notably for the prevention of androgenic alopecia or alopecia areata.

Cinchona whole extract has a local antiseptic action so that when used topically, it controls the local growth of bacteria. Also, the salts of various of its alkaloid such as quinine, quinidine, cinchonine or cinchonidine are very effective inhibitors of the lipase of *Corynebacterium acnes*.

This property is of great value in controlling sebum production - increased production is due to triglyceride metabolism which liberates free unsaturated fatty acids that are responsible for the abnormal development of the sebaceous gland.

Whole cinchona extract acts indirectly on the regulation of sebaceous activity and it has a favourable effect on androgenic alopecia.

It has also been shown that cinchona extract boosts cellular metabolism and so acts as a stimulant of hair growth, for which evidence is provided by the test described below.

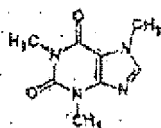
MTT (tetrazolium sodium salt) is metabolised into formazan by the mitochondrial dehydrogenases of living cells. The quantity of formazan produced is therefore a function of the number of living cells. Tested on cell cultures, a 0.001% cinchona extract enhances the reduction of MTT, which equates to an increase in mitochondrial activity, i.e in cellular metabolism.

However, depending on the vehicles that are used, all of these effects are often limited because it is difficult for the active principles to reach their site of action since their penetration through the skin is poor.

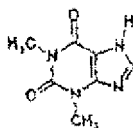
The Applicant has now found surprisingly that a combination of cinchona extract or of its alkaloids with caffeine enhances their activity, particularly by improving the passage of the cinchona extract through the stratum corneum of the skin whilst preserving the entire activity of the alkaloids that it contains.

Consequently, the present invention relates to a dermocosmetic composition characterised in that it contains a synergistic combination of caffeine and at least one alkaloid selected from quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine and their salts, together with dermatologically and/or cosmetically acceptable vehicles.

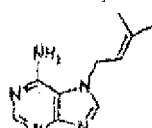
Caffeine is one of the purine bases that result from the fusion of a pyrimidine ring and a imidazole ring:



caffeine



theophylline



triacanthine

Mainly used in combination with various therapeutic compounds, caffeine has two main actions:

- it acts on the central nervous system and is a stimulant that heightens alertness
- it acts on the cardiovascular system by causing peripheral vasodilation.

Caffeine is also used topically for the symptomatic treatment of excessive subcutaneous fat, since it is said to activate lipolysis locally.

The Applicant has shown that a combination of caffeine with a cinchona extract and/or with its alkaloids enhances the passage of active principles to their site of action. A pharmacological study in animals has provided significant evidence that caffeine enhances the transcutaneous absorption of quinine.

Preferably, in the compositions of the invention, the caffeine content is between 0.1 and 2% w/w and the quinine extract content is between 0.1 and 10% w/w. Especially advantageous results were obtained with a caffeine content of between 0.3 and 1.0 % w/w; the content of cinchona extract is advantageously between 0.3 and 5% w/w.

In one embodiment of the invention, the whole extract of cinchona is used, enhanced by adding quinine in the form of the base or of one of its dermatologically and/or cosmetically acceptable salts.

The composition can also contain other ingredients that are bactericidal, antiseptic, anti-seborrhoeic, toning, anti-dandruff, anti-pruriginous, and softening in action. It can in particular contain other ingredients selected from plant extracts, essential oils, vitamins and protein hydrolysates.

The compositions of the invention can in particular be in the form of shampoos, lotions, emulsions, creams, suspensions and solutions. The formulations will be modified by those with skill in the art to provide the specific attributes that are required for the finished product. Among the additives that can be used, there can be mentioned non-limitatively: preservatives, perfumes, dyes, thickeners, surfactants, pH-adjusting agents and suitable solvents.

The invention also relates to a method for the cosmetic treatment of alopecia, characterised in that a composition of the type described hereabove is applied to the scalp.

The method is more particularly intended to combat alopecia.

The examples that follow below illustrate the invention.

Example 1

The pharmacokinetic activity of caffeine was demonstrated in experiments carried out according to the protocol set out below.

Quinine hydrochloride was used as the experimental tracer and solutions A and B were evaluated, as follows:

Solution A

Quinine hydrochloride	5 g
PEG 200	7 g
Vehicle	q.s. 100 g

Solution B

Quinine hydrochloride	5 g
Caffeine	3 g
PEG 200	7 g
Vehicle	q.s. 100 g

Sprague Dawley rats of both sexes were used. After acclimatization for 5 days, the rats were divided into two groups, each with 3 males and 3 females. Each animal was housed individually in a cage with diuresis, in a room air-conditioned at 22 °C, where it underwent further acclimatization for 6 days.

Treatment

The treatment was carried out by topical application for 5 consecutive days, at the rate of two applications daily.

All the animals had their backs shaved and received 1 ml of solution A or B:

- Group I was treated with solution A
- Group II was treated with solution B

Every morning, urine produced over 24 hours was collected individually and refrigerated.

At the end of the experiment, urine obtained for the same animal over the 5-day application period was pooled and analysed using the methods described herebelow.

After extraction in alkaline medium into a suitable organic solvent, caffeine and quinine in the rat urine were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) using the following protocols:

Determination of caffeine

Standard solutions

Stock solution: alcoholic solution containing 0.5% caffeine w/v

Dilute 1/50 in eluting phase

Dilutions:

Dilute the stock solution in the eluting phase to give solutions containing 0.8, 0.9, 1, 1.1 and 1.2 mg of caffeine in 100 ml.

Solution to be analysed:

Add 1 ml of 0.5 N sodium hydroxide to 1.0 ml urine to make it alkaline

Extract twice in 4 ml of chloroform

Evaporate the combined organic phases to dryness under a stream of nitrogen.

Take up the residue in 10.0 ml of eluting phase and filter on a Gelman acrodisc filter, 0.45 μm , or equivalent.

Operating conditions

- Gilson chromatograph 307 pump model fitted with a Jasco UV 975 variable wavelength detector set at 280 nm and a Gilson 231-401 automatic injector with 20 μl Rheodyne valve.

- Column: Waters C8 Symmetry (5 μm) - 15 cm x 3.9 mm

- Eluting phase: methanol 24

pH7 buffer 76

pH7 buffer - 0.01 M monopotassium phosphate adjusted to pH 7 with 1 N potassium hydroxide

- Flow rate: 1 ml/min

- Retention time \approx 6 minutes

- Software: Kontron PC IP2

Method

Inject the caffeine dilutions and the solution to be analysed;

Plot variation of area under peaks as a function of caffeine concentrations;

Deduce the concentration of the solution to be analysed.

Determination of quinine

Standard solutions

Stock solution: aqueous solution of quinine hydrochloride, 0.1% w/v.

Dilute 1/10 in the eluting phase.

Dilutions:

Dilute the stock solution in the eluting phase to give solutions of 0.8, 0.9, 1, 1.1 and 1.2 mg of quinine hydrochloride in 100 ml.

Solutions to be analysed

Add 1 ml of 0.5 N sodium hydroxide to 1 ml of urine to make it alkaline.

Extract twice in 4 ml of ethyl ether

Evaporate the combined organic phases to dryness under a stream of nitrogen.

Take up the residue in 10 ml of eluting phase.

Operating conditions

- Gilson chromatograph 307 pump model fitted with a Jasco UV 975 variable wavelength detector set at 333 nm and a Gilson 231-401 automatic injector with 20 µl Rheodyne valve.

- Column: Supelcosil ABZ C 18 (5 µm) - 15 cm x 0.46 cm

- Eluting phase: acetonitrile	10
pH 2.8 buffer	90

pH 2.8 buffer - Dissolve 13.6 g of monopotassium phosphate in 2 litres of water and adjust to pH 2.8 with phosphoric acid

- Flow rate: 1 ml/min

- Retention time \approx 6 minutes

- Software: Kontron PC IP2

Method

Inject the quinine hydrochloride dilutions and the solution to be analysed;

Plot variation of area under peaks as a function of quinine hydrochloride concentrations;

Deduce the concentration of the solution to be analysed.

The results are set out in the following Tables:

Rats treated with solution A	Caffeine, mg	Quinine hydrochloride
1	0	0.34
2	0	0.95
3	0	1.05
4	0	3.57
5	0	1.75
6	0	6.48
Average	0	2.35

Rats treated with solution B	Caffeine, mg	Quinine hydrochloride
7	1.77	2.13
8	2.34	1.98
9	7.32	4.55
10	2.32	3.01
11	1.81	2.63
12	5.79	7.10
Average	3.56	3.57

There now follow non-limiting examples of formulations for use on the hair.

Example 2: Transparent shampoo

Fluid extract of red cinchona	1 g
Caffeine	0.50 g
Na LES (28% soln)	35 g
Cocamido propyl betaine (30% soln)	10 g
Dimethicone copolyol	1 g
Wheat protein hydrolysate	1 g

Coconut diethanolamide	1 g
Polyquaternium 22	3.5 g
Perfume	q.s.
Preservatives	q.s.
Citric acid, q.s. pH 6.5	
Water q.s.	100 g

Example 3: Pearlescent shampoo

Fluid extract of yellow cinchona	0.50 g
Quinine hydrochloride	0.50 g
Caffeine	0.50 g
Na LES (28% soln)	25 g
Cocoamphodiacetate (30% soln)	12 g
Polysorbate 20	4 g
PEG 7 glyceryl cocoate	2 g
PEG 150 distearate	3 g
Pearlescent base (20% soln)	7 g
Hydroxypropyltrimmonium guar	0.50 g
Citric acid, q.s. pH 6.5	
Perfume	q.s.
Preservatives	q.s.
Water	q.s. 100 g

Example 4: Post-shampoo cream

Fluid extract of red cinchona	5 g
Caffeine	1 g
Silk protein hydrolysate (20% soln.)	2 g
Steapyrium chloride	1.50 g
Cyclomethicone	1.5 g
Cetostearyl alcohol	3 g
Hydroxypropylcellulose	0.30 g
Perfume	q.s.
Citric acid, q.s. pH 4.5	
Water	q.s. 100 g

Example 5: Lotion for the scalp

Alcoholic extract of red cinchona	0.30 g
Caffeine	0.30 g
D-Panthenol	0.050 g
Zinc gluconate	0.025 g
Dimethicone copolyol	0.50 g
Alkyltrimethylammonium chloride	0.05 g
Melaleuca oil	0.05 g
Ethanol	30% vol
Water	q.s. 100 ml

Example 6: Anti-hair loss treatment

Fluid extract of red cinchona	2 g
Caffeine	0.50 g
Plant tripeptides	1 g
Vitamin B5	0.30 g
Vitamin B6	0.15 g

Biotin		0.050 g
Zinc gluconate		0.050 g
Ethoxylated triglycerides		q.s.
Perfume		q.s.
Ethanol		15% vol
Water	q.s.	100 g

Example 7: Anti-hair loss concentrate

Tincture of red cinchona		2.50 g
Caffeine		0.75 g
Nettle extract		7 g
Gentian extract		5 g
Centella asiatica extract		0.25 g
D-Panthenol		0.25 g
Nicotinamide		0.25 g
Vitamin B6		0.20 g
Ethoxydiglycol		5 g
Zinc pyrrolidonecarboxylate		0.10 g
Essential oils of orange/sage		q.s.
Ethanol		50% vol
Water	q.s.	100 g

Claims

1. Dermocosmetic composition, characterised in that it contains a synergistic combination of caffeine and at least one alkaloid selected from quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine and salts thereof, together with dermatologically and/or cosmetically acceptable vehicles.
2. Composition according to claim 1, characterised in that at least one alkaloid is used in the form of the whole extract of cinchona.
3. Composition according to claim 2, characterised in that it also contains quinine in the form of the base or one of its dermatologically and/or cosmetically acceptable salts.
4. Composition according to one of claims 1 to 3, characterised in that it contains bactericidal active agents.
5. Composition according to one of claims 1 to 4, characterised in that it contains components selected from plant extracts, essential oils, vitamins and protein hydrolysates.
6. Composition according to one of claims 1 to 5, characterised in that the caffeine content is from 0.1 to 2% w/w and the quinine extract content is from 0.1 to 10% w/w.
7. Composition according to one of claims 1 to 6, characterised in that the caffeine content is from 0.3 to 1% w/w.
8. Composition according to one of claims 1 to 7 characterised in that the cinchona extract content is from 0.3 to 5% w/w.

9. Composition according to one of claims 1 to 8, characterised in that it is a shampoo having one of the following formulations:

A)

Fluid extract of red cinchona	1 g
Caffeine	0.50 g
Na LES (28% soln)	35 g
Cocamido propyl betaine (30% soln)	10 g
Dimethicone copolyol	1 g
Wheat protein hydrolysate	1 g
Coconut diethanolamide	1 g
Polyquaternium 22	3.5 g
Perfume	q.s.
Preservatives	q.s.
Citric acid, q.s. pH 6.5	
Water q.s.	100 g

B)

Fluid extract of yellow cinchona	0.50 g
Quinine hydrochloride	0.50 g
Caffeine	0.50 g
Na LES (28% soln)	25 g
Cocoamphodiacetate (30% soln)	12 g
Polysorbate 20	4 g
PEG 7 glyceryl cocoate	2 g
PEG 150 distearate	3 g
Pearlescent base (20% soln)	7 g
Hydroxypropyltrimmonium guar	0.50 g
Citric acid, q.s. pH 6.5	
Perfume	q.s.
Preservatives	q.s.
Water	q.s. 100 g

10. Composition according to one of claims 1 to 8, characterised in that it is a cream having the following formulation:

Fluid extract of red cinchona	5 g
Caffeine	1 g
Silk protein hydrolysate (20% soln.)	2 g
Steapyrium chloride	1.50 g
Cyclomethicone	1.5 g
Cetostearyl alcohol	3 g
Hydroxypropylcellulose	0.30 g
Perfume	q.s.
Citric acid, q.s. pH 4.5	
Water	q.s. 100 g

11. Composition according to one of claims 1 to 8, characterised in that it is a lotion having one of the following formulations:

A)

Alcoholic extract of red cinchona	0.30 g
Caffeine	0.30 g
D-Panthenol	0.050 g
Zinc gluconate	0.025 g
Dimethicone copolyol	0.50 g
Alkyltrimethylammonium chloride	0.05 g
Melaleuca oil	0.05 g
Ethanol	30% vol
Water	q.s. 100 ml

B)

Fluid extract of red cinchona	2 g
Caffeine	0.50 g
Plant tripeptides	1 g
Vitamin B5	0.30 g

Vitamin B6		0.15 g
Biotin		0.050 g
Zinc gluconate		0.050 g
Ethoxylated triglycerides		q.s.
Perfume		q.s.
Ethanol		15% vol
Water	q.s.	100 g

C)

Tincture of red cinchona		2.50 g
Caffeine		0.75 g
Nettle extract		7 g
Gentian extract		5 g
Centella asiatica extract		0.25 g
D-Panthenol		0.25 g
Nicotinamide		0.25 g
Vitamin B6		0.20 g
Ethoxydiglycol		5 g
Zinc pyrrolidonecarboxylate		0.10 g
Essential oils of orange/sage		q.s.
Ethanol		50% vol
Water	q.s.	100 g

12. Method for the cosmetic treatment of alopecia, characterised in that a composition according to one of claims 1 to 11 is applied to the scalp.

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : **2 751 541**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **96 09370**

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 31/52, A 61 K 31/49, 7/075

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 25.07.96.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 30.01.98 Bulletin 98/05.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : PIERRE FABRE DERMO
COSMETIQUE SOCIETE ANONYME — FR.

⑦② Inventeur(s) : JEANJEAN MICHEL, PEYROT
NICOLE et FRAYSSINET LAURENT.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : REGIMBEAU.

⑤④ COMPOSITION DERMO-COSMETIQUE CONTENANT UN ALCALOIDE DU QUINQUINA ET METHODE DE
TRAITEMENT COSMETIQUE DE L'ALOPECIE.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition
dermo-cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient une
association synergique de caféine et d'au moins un alca-
loïde choisi parmi la quinine, la quinidine, la cinchonine, la
cinchonidine, et leurs sels, en combinaison avec des exci-
pients dermatologiquement et/ou cosmétologiquement ac-
ceptables.

Elle concerne également une méthode de traitement
cosmétique de l'alopecie.

FR 2 751 541 - A1



La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions dermocosmétiques, destinées notamment au traitement cosmétique du cuir chevelu. Plus particulièrement, elle concerne des associations synergiques permettant d'améliorer et de potentialiser l'activité régulatrice de la sébogénèse et stimulante de la repousse du cheveu d'extraits de quinquina.

Les quinquinas ont été reconnus depuis longtemps pour leurs propriétés médicinales. C'est la cas notamment du quinquina rouge (CINCHONA SUCCIRUBRA) originaire des régions équatoriales et plus particulièrement de l'Amérique du Sud.

Les écorces de quinquina utilisées sous forme de poudre, d'extraits, de teintures alcooliques ou de boissons, ont été largement décrites par de nombreuses pharmacopées pour leurs propriétés toniques, fébrifuges, anti-infectieuses, antiparasitaires ou cicatrisantes en usage externe.

Les principales indications qu'on leur connaît sont les anémies, les affections fébriles comme le paludisme, certaines infections ou parasitoses.

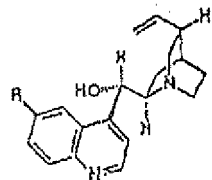
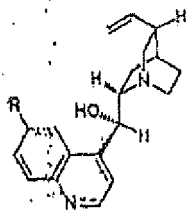
Leur activité antimalarique ayant fait leur célébrité, ils sont largement utilisés en thérapeutique tropicale.

Ces propriétés sont dues à la richesse de leur composition et plus particulièrement aux alcaloïdes spécifiques abondants dans l'écorce qui en contient jusqu'à 8%.

En effet, outre des tanins, des sels minéraux et des matières grasses, les alcaloïdes principaux de l'écorce de quinquina sont représentés par la Quinine, la Quinidine, la Quinovine, la Cinchonine, la Cinchonidine, dérivés de la quinoléine.

Toutefois, la Quinine reste l'alcaloïde majeur auquel le Quinquina doit vraisemblablement ses propriétés fondamentales (cf. schéma 1).

30



R = OCH₃ (-) quinidine (8S, 9R)
R = H : (-) cinchonidine (8S, 9R)

R = OCH₃ (+) quinidine (8R, 9S)
R = H : (+) cinchonine (8R, 9S)

En outre, les principes actifs du Quinquina, soit sous forme d'alcaloïdes (chlorhydrate de quinine), soit sous forme d'extraits totaux, sont connus depuis longtemps pour traiter certaines affections du cuir chevelu. Ils trouvent une application directe dans le soin de la séborrhée, de la chute des cheveux et participent donc, à ce titre, à la diminution de la fragilité capillaire.

Dans l'état actuel des connaissances, on reconnaît au Quinquina, sous forme d'extrait total ou d'extrait concentré enrichi en Quinine, 2 activités particulièrement intéressantes dans le soin des affections du cuir chevelu et notamment dans la prévention de l'alopecie de type androgénogénétique ou l'alopecie Aérata.

L'Extrait total de Quinquina possède une activité antiseptique locale, permettant ainsi, en application topique, une régulation de la prolifération bactérienne locale. De plus, ses différents sels d'alcaloïdes tels que quinine, quinidine, cinchonine ou cinchonidine se révèlent de très bons inhibiteurs de la lipase du corynebacterium acnes.

Cette propriété représente un grand intérêt pour la régulation de la sébogénèse dont l'emballement est précisément dû au métabolisme des triglycérides libérant des acides gras libres insaturés, eux-mêmes responsables du développement anormal de la glande sébacée.

On peut dire que l'extrait total de quinquina agit indirectement sur la régulation de l'activité sébacée et favorablement sur le schéma de l'alopecie androgénétique.

Par ailleurs, il a été démontré que l'extrait de quinquina augmente le métabolisme cellulaire agissant ainsi comme stimulant de la repousse du cheveu. L'expérience suivante met bien en évidence le phénomène.

Le MTT (sel sodique de tétrazolium) est métabolisé par les déhydrogénases mitochondriales des cellules vivantes en un composé, le formazan. La quantité de formazan engendrée est donc fonction du nombre de cellules vivantes. Testé sur culture cellulaire, l'extrait de quinquina à 0,001% est capable d'accroître la réduction du MTT, ce qui traduit bien une augmentation de l'activité mitochondriale, donc du métabolisme cellulaire.

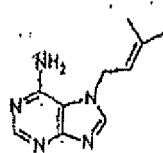
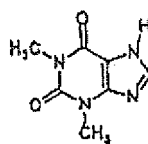
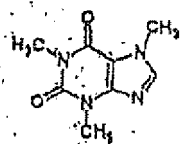
Cependant, selon les excipients choisis, toutes les activités évoquées précédemment, restent souvent limitées en raison de la difficulté qu'ont les principes actifs à parvenir jusqu'à leur site d'action, du fait de leur faible pénétration à travers la peau.

5 De manière inattendue, la Demanderesse a trouvé que l'association d'extrait de quinquina, ou de ses alcaloïdes, avec la caféine permet de potentialiser leurs activités, notamment en améliorant le passage de l'extrait de quinquina à travers la couche cornée de l'épiderme, tout en conservant, dans son intégralité, l'activité des alcaloïdes qu'il contient.

10 C'est pourquoi la présente invention a pour objet une composition dermocosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient une association synergique de caféine et d'au moins un alcaloïde choisi parmi la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, et leurs sels, en combinaison avec des excipients dermatologiquement et/ou cosmétologiquement
15 acceptables.

La caféine fait partie des bases puriques résultant de l'annellation d'un noyau pyrimidine avec un noyau imidazole, de formules suivantes :

20



25

caféine

théophylline

triacanthine

Largement associé avec de nombreuses molécules à visée thérapeutique, on lui reconnaît 2 actions principales :

- 30 . Elle agit sur le système nerveux central où elle stimule l'état d'éveil,
 . Son action sur le système cardiovasculaire se traduit par une vasodilatation périphérique.

Par ailleurs, la caféine est également proposée en topique dans le traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées où elle activerait localement la lipolyse.

La Demanderesse a mis en évidence que l'association de la caféine à
5 un extrait de quinquina et/ou à ses alcaloïdes facilite le passage des principes actifs jusqu'à leur site d'action. En effet, une étude pharmacologique animale a prouvé, de façon significative, que la caféine potentialisait le passage transcutané de la quinine lorsqu'elle lui était associée.

10 De préférence, dans les compositions selon l'invention, la concentration en caféine est comprise dans l'intervalle de 0,1 à 2% p/p, et la concentration en extrait de quinine est comprise dans l'intervalle de 0,1 à 10% p/p. Des résultats particulièrement avantageux sont obtenus pour une concentration en caféine comprise dans l'intervalle de 0,3 à 1% p/p ;
15 de même, la concentration en extrait de quinquina sera avantageusement comprise dans l'intervalle de 0,3 à 5% p/p.

Selon un des modes de réalisation de l'invention, on utilise un extrait total de quinquina, renforcé par l'addition de quinine sous forme de base ou de l'un de ses sels dermatologiquement et/ou
20 cosmétologiquement acceptables.

La composition peut contenir également d'autres constituants ayant une activité bactéricide, antiseptique, antiséborrhéique, tonifiante, antipelliculaire, antiprurigineuse, adoucissante. Elle peut notamment contenir d'autres composants choisis parmi les extraits végétaux, les
25 huiles essentielles, les vitamines et les hydrolysats protéiques.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter en particulier sous forme de shampooings, lotions, émulsions, crèmes, suspensions, solutions. Les formulations seront adaptées par l'homme du métier selon les caractéristiques spécifiques recherchées pour le produit
30 final. Parmi les adjuvants utilisables on peut citer de manière non limitative, les conservateurs, parfums, colorants, agents épaississants, tensioactifs, agents de pH et des solvants appropriés.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique de l'alopecie, caracterisee en ce qu'on applique sur le cuir chevelu une composition comme decrit precedemment.

La methode sera plus particulierement destinee a lutter contre l'alopecie.

Les exemples qui suivent sont destines a illustrer l'invention.

EXEMPLE 1

L'activite pharmacocinetique de la cafeine a ete mise en evidence a l'issue de travaux experimentaux conduits selon le protocole evoque ci-apres.

Le chlorhydrate de quinine ayant ete pris comme traceur experimental, deux solutions A et B ont ete evaluees comme suit :

15

Solution A :

Chlorhydrate de quinine	5 g
PEG 200	7 g
Excipient QSP	100 g

20

Solution B :

Chlorhydrate de quinine	5 g
Cafeine	3 g
PEG 200	7 g
Excipient QSP	100 g

25

Nous avons utilise des rats de souche, Sprague Dawley, des deux sexes. Apres une mise en acclimatation pendant 5 jours, deux lots sont formes, chacun d'eux integrant 3 males et 3 femelles. Chaque animal est heberge individuellement dans une cage a diurese, en salle climatisee a 22° C ou il subit une nouvelle acclimatation de 6 jours.

30

Traitement :

Le traitement est effectué par application topique pendant 5 jours consécutifs, à raison de 2 applications par jour.

- Tous les animaux, ayant le dos tondu, reçoivent en application, 1 ml
- 5 des solutions A ou B comme indiqué :
- . Le lot I est traité par la solution A
 - . Le lot II est traité par la solution B

Tous les matins, les urines de 24 heures sont recueillies individuellement et conservées au froid.

- 10 A l'issue de l'expérience pour le même animal, les urines issues des 5 journées d'application, sont poolées pour être analysées selon les techniques ci-après.

- 15 La caféine et la quinine ont été dosées dans les urines de rats après extraction en milieu alcalin par un solvant organique approprié, par chromatographie liquide haute performance (CLHP) selon les protocoles suivants :

DOSAGE DE LA CAFEINE

- 20 Solutions étalons :

Solution mère

Solution alcoolique de caféine à 0,5 pour 100 m/V.

Effectuer une dilution au 1/50 dans la phase éluante.

25

Solutions filles

Diluer la solution mère dans la phase éluante de manière à obtenir des solutions à 0,8-0,9-1-1,1-1,2 mg de caféine pour 100 ml.

30

Solution à analyser

- Alcaliniser 1,0 ml d'urine par 1 ml de soude 0,5 N.
Extraire par 2 fois, 4 ml de chloroforme.
Evaporer à sec les phases organiques réunies sous courant d'azote.
- 5 Reprendre le résidu par 10,0 ml de phase éluante et filtrer sur filtre acrodisc Gelman 0,45 μ m (ou équivalent).

Conditions opératoires

- 10 - Chromatographe GILSON pompe modèle 307 muni d'un détecteur à longueur d'onde variable JASCO UV 975 fixé à 280 nm et d'un injecteur automatique GILSON 231-401 avec vanne Rhéodyne de 20 μ l.
- Colonne : symmetry C8 WATERS (5 μ m) - 15 cm x 3,9 mm
- Phase éluante : Méthanol 24
Tampon pH7* 76
- 15 Tampon pH7* = Phosphate monopotassique 0,01 M ajusté à pH 7 avec de la Potasse 1 N.
- Débit : 1 ml/min
- Temps de rétention = 6 min
- Logiciel d'acquisition KONTRON PC IP2.

20

Technique

- Injecter les solutions filles de caféine et la solution à analyser.
Représenter graphiquement la variation des surfaces des pics en fonction des concentrations en caféine;
- 25 En déduire la concentration de la solution à analyser.

DOSAGE DE LA QUININE

Solutions étalons :

30

Solution mère

- Solution aqueuse de chlorhydrate de quinine à 0,1 pour cent m/V.
Effectuer une dilution au 1/10 dans la phase éluante.

Solutions filles

Diluer la solution mère dans la phase éluante de manière à obtenir des solutions à 0,8-0,9-1-1,1-1,2 mg de chlorhydrate de quinine pour 100 ml.

5

Solutions à analyser

Alcaniser 1 ml d'urine par 1 ml de soude 0,5 N.

Extraire par 2 fois, 4 ml d'éther éthylique.

Evaporer à sec les phases organiques réunies, sous courant d'azote.

10

Reprendre le résidu par 10 ml de phase éluante.

Conditions opératoires

15 - Chromatographe GILSON pompe modèle 307, muni d'un détecteur à longueur d'onde variable JASCO UV 975 fixé à 333 nm et d'un injecteur automatique GILSON 231-401 avec vanne Rhéodyne de 20 µl.

- Colonne : SUPELCOSIL ABZ C 18 (5 µ) - 15 x 0,46 cm.

- Phase éluante : Acétonitrile 10

Tampon pH 2,8* 90

20 Tampon pH 2,8* : Dissoudre 13,6 g de phosphate monopotassique dans 2 litres d'eau et ajuster à pH 2,8 avec de l'acide phosphorique.

- Débit : 1 ml/min

- Temps de rétention : * 6 min.

- Logiciel d'acquisition KONTRON PC IP2.

25

Technique

Injecter les solutions filles de chlorhydrate de quinine et la solution à analyser.

30 Représenter graphiquement la variation des surfaces des pics en fonction des concentrations en chlorhydrate de quinine.

En déduire la concentration de la solution à analyser.

Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants :

5	Rats traités avec la	Caféine	Chlorhydrate de quinine
	solution A	en mg	en mg
10	1	0	0,34
	2	0	0,95
	3	0	1,05
	4	0	3,57
	5	0	1,75
	6	0	6,48
15	Moyenne	0	2,35
20	Rats traités avec la	Caféine	Chlorhydrate de quinine
	solution B	en mg	en mg
25	7	1,77	2,13
	8	2,34	1,98
	9	7,32	4,55
	10	2,32	3,01
	11	1,81	2,63
	12	5,79	7,10
30	Moyenne	3,56	3,57

On donne maintenant, à titre d'exemples et de manière non limitative, quelques formules de compositions à usage capillaire.

EXEMPLE 2 : SHAMPOOING TRANSPARENT

5	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	1 g
	CAFEINE	0,50 g
	LES Na (sol. 28%)	35 g
	COCAMIDO PROPYL BETAINE (sol. 30%)	10 g
10	DIMETHICONE COPOLYOL	1 g
	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE BLE	1 g
	DIETHANOLAMIDE DE COPRAH	1 g
	POLYQUATERNIUM 22	3,5 g
	PARFUM	QS
15	CONSERVATEURS	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

EXEMPLE 3 : SHAMPOOING NACRE

20	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA JAUNE	0,50 g
	QUININE CHLORHYDRATE	0,50 g
	CAFEINE	0,50 g
	LES Na (sol. 28%)	25 g
25	COCOAMPHODIACETATE (sol. 30%)	12 g
	POLYSORBATE 20	4 g
	PEG 7 GLYCERYL COCOATE	2 g
	PEG 150 DISTEARATE	3 g
	BASE NACRANTE (sol. 20%)	7 g
30	HYDROXYPROPYLTRIMMONIUM GUAR	0,50 g
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	PARFUM	QS
	CONSERVATEURS	QS
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

EXEMPLE 4 : CREME APRES-SHAMPOOING

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	5 g
	CAFEINE	1 g
5	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE SOIE (sol. 20%)	2 g
	STEAPYRIUM CHLORURE	1,50 g
	CYCLOMETHICONE	1,5 g
	ALCOOL CETOSTEARYLIQUE	3 g
	HYDROXYPROPYL CELLULOSE	0,30 g
10	PARFUM	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 4,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

EXEMPLE 5 : LOTION POUR LE CUIR CHEVELU

15	EXTRAIT ALCOOLIQUE DE QUINQUINA ROUGE	0,30 g
	CAFEINE	0,30 g
	D-PANTHENOL	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,025 g
20	DIMETHICONE COPOLYOL	0,50 g
	CHLORURE D'ALKYLTRIMETHYLAMMONIUM	0,05 g
	ESSENCE DE MELALEUCA	0,05 g
	ETHANOL	30% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml
25		

EXEMPLE 6 : SOIN ANTICHUTE

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	2 g
	CAFEINE	0,50 g
5	TRIPLEPTIDES D'ORIGINE VEGETALE	1 g
	VITAMINE B5	0,30 g
	VITAMINE B6	0,15 g
	BIOTINE	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,050 g
10	TRIGLYCERIDES ETHOXYLES	QS
	PARFUM	QS
	ETHANOL	15% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

15 EXEMPLE 7 : CONCENTRE ANTICHUTE

	TEINTURE DE QUINQUINA ROUGE	2,50 g
	CAFEINE	0,75 g
	EXTRAIT D'ORTIE DIOIQUE	7 g
20	EXTRAIT DE GENTIANE	5 g
	EXTRAIT DE CENTELLA ASIATICA	0,25 g
	D-PANTHENOL	0,25 g
	NICOTINAMIDE	0,25 g
	VITAMINE B6	0,20 g
25	ETHOXYDIGLYCOL	5 g
	PYRROLYDONECARBOXYLATE DE ZINC	0,10 g
	HUILES ESSENTIELLES ORANGE/SAUGE	QS
	ETHANOL	50% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml

30

REVENDEICATIONS

1. Composition dermocosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient
5 une association synergique de caféine et d'au moins un alcaloïde choisi
parmi la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, et leurs
sels, en combinaison avec des excipients dermatologiquement et/ou
cosmétologiquement acceptables.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'au
10 moins un alcaloïde est apporté sous forme d'un extrait total de quinquina.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle
contient en outre de la quinine, sous forme de base ou de l'un de ses sels
dermatologiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en
15 ce qu'elle contient des principes actifs bactéricides.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en
ce qu'elle contient des composants choisis parmi les extraits végétaux, les
huiles essentielles, les vitamines et les hydrolysats protéiques.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en
20 ce que la concentration en caféine est comprise dans l'intervalle de 0,1 à
2% p/p, et la concentration en extrait de quinine est comprise dans
l'intervalle de 0,1 à 10% p/p.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en
ce que la concentration en caféine est comprise dans l'intervalle de 0,3 à
25 1% p/p.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en
ce que la concentration en extrait de quinquina est comprise dans
l'intervalle de 0,3 à 5% p/p.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en
30 ce qu'il s'agit d'un shampoing présentant l'une des compositions
suivantes :

A)		
	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	1 g
	CAFEINE	0,50 g
	LES Na (sol. 28%)	35 g
5	COCAMIDO PROPYL BETAINE (sol. 30%)	10 g
	DIMETHICONE COPOLYOL	1 g
	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE BLE	1 g
	DIETHANOLAMIDE DE COPRAH	1 g
	POLYQUATERNIUM 22	3,5 g
10	PARFUM	QS
	CONSERVATEURS	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g
15	B)	
	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA JAUNE	0,50 g
	QUININE CHLORHYDRATE	0,50 g
	CAFEINE	0,50 g
20	LES Na (sol. 28%)	25 g
	COCOAMPHODIACETATE (sol. 30%)	12 g
	POLYSORBATE 20	4 g
	PEG 7 GLYCERYL COCOATE	2 g
	PEG 150 DISTEARATE	3 g
25	BASE NACRANTE (sol. 20%)	7 g
	HYDROXYPROPYLTRIMMONIUM GUAR	0,50 g
	ACIDE CITRIQUE QS pH 6,5	
	PARFUM	QS
	CONSERVATEURS	QS
30	EAU PURIFIEE QSP	100 g

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une crème présentant la formulation suivante :

5	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	5 g
	CAFEINE	1 g
	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE SOIE (sol. 20%)	2 g
	STEAPYRIUM CHLORURE	1,50 g
	CYCLOMETHICONE	1,5 g
	ALCOOL CETOSTEARYLIQUE	3 g
10	HYDROXYPROPYL CELLULOSE	0,30 g
	PARFUM	QS
	ACIDE CITRIQUE QS pH 4,5	
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

15

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une lotion présentant l'une des formulations suivantes :

A)

20	EXTRAIT ALCOOLIQUE DE QUINQUINA ROUGE	0,30 g
	CAFEINE	0,30 g
	D-PANTHENOL	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,025 g
	DIMETHICONE COPOLYOL	0,50 g
25	CHLORURE D'ALKYLTRIMETHYLAMMONIUM	0,05 g
	ESSENCE DE MELALEUCA	0,05 g
	ETHANOL	30% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml

30

B)

	EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA ROUGE	2 g
	CAFEINE	0,50 g
	TRIPLEPTIDES D'ORIGINE VEGETALE	1 g
5	VITAMINE B5	0,30 g
	VITAMINE B6	0,15 g
	BIOTINE	0,050 g
	GLUCONATE DE ZINC	0,050 g
	TRIGLYCERIDES ETHOXYLES	QS
10	PARFUM	QS
	ETHANOL	15% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 g

C)

15	TEINTURE DE QUINQUINA ROUGE	2,50 g
	CAFEINE	0,75 g
	EXTRAIT D'ORTIE DIOIQUE	7 g
	EXTRAIT DE GENTIANE	5 g
	EXTRAIT DE CENTELLA ASIATICA	0,25 g
20	D-PANTHENOL	0,25 g
	NICOTINAMIDE	0,25 g
	VITAMINE B6	0,20 g
	ETHOXYDIGLYCOL	5 g
	PYRROLYDONECARBOXYLATE DE ZINC	0,10 g
25	HUILES ESSENTIELLES ORANGE/SAUGE	QS
	ETHANOL	50% vol.
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml

- 30 12. Méthode de traitement cosmétique de l'alopécie, caractérisée en ce qu'on applique sur le cuir chevelu une composition selon l'une des revendications 1 à 11.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 530745
FR 9609370

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US 4 508 714 A (CECIC ET AL.) * le document en entier *	1-12
A	FR 2 244 541 A (PIERRE FABRE SA) * le document en entier *	1-12
A	EP 0 325 969 A (DR. AUGUST WOLFF CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK GMBA & CO. KG) * le document en entier *	1-12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
7 Avril 1997		Fischer, J.P.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		